·综述与专论·

二肽基肽酶 -4 抑制剂西格列汀的抗炎及抗氧化应激机制研究

竺晶[1]，谢骥[2]，胡晓霞[1*]

1.730030 甘肃省兰州市，兰州大学第二医院 第二临床医学院老年病科
2.730030 甘肃省兰州市，兰州大学第二医院 第二临床医学院肿瘤内科
[*]通信作者：胡晓霞，主任医师；E-mail：215647618101010@163.com

【摘要】 2 型糖尿病患病率呈现逐年上升的趋势，目前已知氧化应激和炎症反应可参与糖尿病的发生发展。二肽基肽酶 -4（DPP-4）抑制剂可以通过抑制 DPP-4 而增强肠促胰岛素效应，从而起到降糖作用，现已广泛应用于糖尿病患者的治疗中。目前已有研究显示 DPP-4 在多种炎症性疾病中表达上调，提示其可能参与炎症的发生。然而，关于 DPP-4 抑制剂在炎症及氧化应激中的作用机制的相关报道较少，因此本文通过综述 DPP-4 抑制剂西格列汀的抗炎及抗氧化应激机制，提出西格列汀在其他疾病的治疗中具有一定的应用前景，为后续相关研究开展提供借鉴。

【关键词】 西格列汀；消炎药，非甾类；氧化应激；糖尿病，2 型；综述
【中图分类号】 R 971.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0268

Study on Anti-inflammatory and Anti-oxidative Stress Mechanism of Sitagliptin，a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor

ZHU Jing[1]，*XIE Ji*[2]，*HU Xiaoxia*[1*]
1.Department of Geriatric，the Second Hospital & Clinical Medical School，Lanzhou University，Lanzhou 730030，China
2.Department of OncolOgy，the Second Hospital & Clinical Medical School，Lanzhou University，Lanzhou 730030，China
[*]*Corresponding author：HU Xiaoxia，Chief physician；E-mail：215647618101010@163.com*

【Abstract】 The prevalence rate of type 2 diabetes is increasing year by year. It is known that oxidative stress and inflammation can participate in the occurrence and development of diabetes. Dipeptidyl Peptidase-4（DPP-4）inhibitors can enhance the incretin effect by inhibiting DPP-4，thus playing a hypoglycemic role，and have been widely used in the treatment of diabetes patients.Currently，studies have shown that DPP-4 expression is up-regulated in a variety of inflammatory diseases，suggesting that it may be involved in the occurrence of inflammation.However，there are few relevant reports on the mechanism of action of DPP-4 inhibitor in inflammation and oxidative stress. Therefore，this paper reviews the anti-inflammatory and antioxidant stress mechanism of sitagliptin，a DPP-4 inhibitor，and proposes that sitagliptin has certain application prospects in the treatment of other diseases，providing references for subsequent relevant studies.

【Key words】 Sitagliptin；Anti-inflammatory agents，non-steroidal；Oxidative stress；Diabetes mellitus，type 2；Summarize

2 型糖尿病日益加重的负担已成为全球医疗保健领域的一个主要问题，每年有超过 100 万人死于糖尿病，使其成为第九大死亡原因，糖尿病的负担正在全球范围内加重，预计到 2030 年，全球 2 型糖尿病患病率将增加到 7%[1]。2 型糖尿病是最常见的代谢性疾病，其特征是慢性高血糖和外周组织对循环胰岛素反应不足导致胰岛素抵抗。糖尿病的发病机制复杂，目前已知氧化应激（oxidative stress，OS）和炎症反应可介导糖尿病

基金项目：甘肃省科技厅自然科学基金（23JRRA0958）
引用本文：竺晶，谢骥，胡晓霞 . 二肽基肽酶 -4 抑制剂西格列汀的抗炎及抗氧化应激机制研究［J］. 中国全科医学，2024.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0268. ［www.chinagp.net］
ZHU J，XIE J，HU X X. Study on anti-inflammatory and anti-oxidative stress mechanism of sitagliptin，a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

的进展[2]。OS是指自由基生成和抗氧化系统之间的不平衡导致的一系列反应，其可通过引起胰岛β细胞及线粒体功能障碍、促进炎症反应、下调葡萄糖转运蛋白-4、损害正常胰岛素信号通路而降低外周胰岛素敏感性，从而导致胰岛素抵抗及糖尿病的发生[3]。炎症已被认为是糖尿病发生的影响因素，其在胰岛素抵抗的发展中起着至关重要的作用，而胰岛素抵抗是导致2型糖尿病的重要因素[4]。肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白介素-6（interleukin 6，IL-6）、白介素-18（interleukin 18，IL-18）等促炎因子可导致胰腺β细胞凋亡，进一步加重糖尿病的进展[5]。高糖环境可诱导过多的活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生，激活OS，导致宿主器官损伤、炎症反应、胰岛素抵抗等一系列不良事件的发生[6]。持续的高血糖促进自由基的产生，导致持续的低度炎症，OS导致线粒体破坏，并伴随己糖胺途径、核因子-κB（nuclear factor kappa-B，Nf-κB）或Toll样受体（toll-like receptor，TLR）的激活，导致胰腺β细胞功能障碍[7]。由于OS和慢性炎症是糖尿病的一个危险因素，可加重糖尿病并引起许多其他临床表现，这使得人们越来越关注通过抗OS和抑制炎症来改善和控制糖尿病[8]。

DPP-4，也称为CD26，是细胞表面丝氨酸蛋白酶，可使人体内源性胰高血糖素样肽-1快速降解而失去活性，引起肠促胰素效应减弱，导致血糖升高[9]。DPP-4在小鼠、大鼠和人类中均有活性，其存在于肾脏、肠、肺、肝、淋巴结、胸腺、前列腺、脾脏、单核细胞、上皮细胞和淋巴细胞中[10]。DPP-4在不同的免疫细胞中高度表达，主要参与血糖和炎症的调节[11]。近年来研究发现DPP-4在炎症性肠病、动脉粥样硬化、肥胖、多发性硬化症等炎症性疾病中表达上调，提示其可能参与炎症的发生[12-14]。DPP-4抑制剂通过抑制DPP-4而增强肠促胰岛素效应，从而起到降糖作用。西格列汀（sitagliptin）是全球第一个上市的口服DPP-4抑制剂，于2006年10月获美国食品和药品管理局批准[15]。DPP-4抑制剂不仅可以有效降低血糖，近年来其在慢性炎症中的作用已被逐渐证实。本文通过综述西格列汀的抗炎和抗氧化应激机制，提出西格列汀在其他疾病的治疗中具有一定的应用前景。

1 西格列汀参与巨噬细胞M1/M2极化

巨噬细胞是一种吞噬细胞和抗原提呈细胞，在正常生理条件下，巨噬细胞存在于胰岛内，其在胰腺发育和胰腺稳态中起着重要作用[16]。巨噬细胞可受多种因素影响而改变其表型，从而影响其功能，活化的巨噬细胞通常分为M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。这两种巨噬细胞均与炎症反应密切相关，其中M1型巨噬细胞主要参与促炎反应，M2型巨噬细胞主要参与抗炎反应，通过调节巨噬细胞的激活状态来改善炎症环境是治疗疾病的有效方法[17]。目前研究已证实M1型巨噬细胞所介导的炎症是2型糖尿病发病的影响因素[18]。M1/M2极化不是固定的状态，多种信号分子和转录因子均参与调控巨噬细胞的极化，其中包括过氧化物酶体增殖物活化受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）、Kruppel样因子（kruppel-like factor，KLF）、干扰素调节因子（interferon regulatory Factor，IRF）、信号传导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription，STAT）、NF-κB和低氧诱导因子（hypoxia inducible factor，HIF）家族，IRF/STAT信号是调控巨噬细胞极化的主要途径。巨噬细胞通过分泌TNF-α、IL-6、白介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）等炎症因子，参与c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）、NF-κB、JAK/STAT等炎症通路，诱导脂肪组织、肝脏、肌肉的慢性炎症，进而导致胰岛素抵抗[16]。调节M1/M2极化的药物在减轻巨噬细胞的炎症反应中起到一定的作用。DPP-4在巨噬细胞表面表达，DPP-4抑制剂西格列汀可使M1/M2比值降低，对巨噬细胞极化具有保护作用，其可降低诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide sythase，iNOS），白细胞介素-12p35（interleukin-12p35，IL-12p35）和白细胞介素-12p40（interleukin-12p40，IL-12p40）mRNA的表达。白细胞介素-12（interleukin-12，IL-12）可引起中性粒细胞反应，决定组织损伤的严重程度，西格列汀通过降低IL-12的水平，从而起到抗炎的作用[19]。在心力衰竭动物模型中，血浆及心脏DPP-4活性增加，炎症因子TNF-α、IL-1β和L-6以及M1标记物iNOS水平均升高，西格列汀治疗通过降低炎症因子、M1标记物的表达和使M2/M1比率正常化，能显著减轻心力衰竭动物模型的心脏炎症，改善心脏灌注[13]。

2 西格列汀的抗炎机制

在关于新型冠状病毒肺炎（corona Virus Disease 2019，COVID-19）的研究中发现，西格列汀具有抗炎、抗纤维化、抗细胞凋亡的作用，可降低糖尿病合并COVID-19患者死亡率[20]，其主要通过降低COVID-19患者血清IL-6水平来发挥抗炎作用[11]。在非糖尿病患者中的一项研究显示，西格列汀可以改善非糖尿病COVID-19患者的临床结局，其通过调节炎症细胞因子、抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）炎性小体和TLR4而发挥强大的抗炎作用[21]。NLRP3炎性小体是炎症反应的重要启动点，可诱导IL-1β、IL-18等炎性因子释放，导致炎症级联反应，介导细胞焦亡[22]。血清NLRP3炎性

小体与糖尿病病程、血糖水平呈正相关，长期高血糖可以增加 NLRP3 炎性小体的激活，从而导致炎症反应[23]。DPP-4 抑制剂的抗炎作用可能与抑制 NLRP3 相关。TLRs 是一类模式识别受体，目前有两种 TLR 与 2 型糖尿病的发病机制相关，即 TLR2 和 TLR4，这些 TLR 通过干扰胰岛素信号通路的组成部分引起慢性炎症并降低胰岛素敏感性[18]。TLR4 是 TLR 家族的一员，参与先天免疫并通过识别脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）或细菌内毒素介导炎症反应，TLR4 的过度激活触发多种炎症因子的产生，这些炎症因子与多种疾病的发生有关[24]。缺血再灌注损伤可以导致 OS，引起炎症因子 TNF-α 和 IL-6 的增加，而西格列汀可以通过抗氧化、抗炎、抗凋亡等作用对缺血再灌注损伤具有保护作用，其可能与抑制 TLR4 有关[25]。一项动物研究发现，西格列汀可以降低 TLR4 信号通路表达、抑制炎症、减轻胰岛素抵抗，从而改善小鼠非酒精性脂肪性肝病[26]。在多囊卵巢综合征动物模型研究中同样发现，西格列汀可以降低多囊卵巢综合征鼠体内炎性标志物 IL-18、TNF-α、IL-6、IL-1β 水平，抑制 TLR4/NF-κB 通路蛋白的表达[27]。在糖尿病患者中进行的一项随机对照试验发现，西格列汀可以显著降低糖尿病患者体内炎症标志物 IL-6 水平[28]。一项动物研究发现，西格列汀可以降低过敏性鼻炎小鼠鼻内 DPP-4 水平，减轻过敏症状，抑制嗜酸性粒细胞、肥大细胞浸润，降低 IgE 及炎症细胞因子水平[29]。因此，西格列汀在过敏性疾病的治疗中可能同样也有一定的前景。西格列汀可以降低线粒体 ROS，减轻高糖诱导的肾小球内皮细胞 OS，抑制高糖诱导的促炎细胞因子 IL-1β 和 IL-8 的产生，KLF6 参与了西格列汀的保护作用，西格列汀通过调节 KLF6 逆转高糖诱导的 OS 和炎症，使得其可以作为预防糖尿病肾脏并发症的一种选择[30]。KLF6 是锌指家族转录因子的一员，通过调节巨噬细胞中 H1F-1α 的表达来调控炎症和缺氧反应，Kim GD 等研究发现 KLF6 可以通过增强巨噬细胞中 HIF-1α 的表达，促进炎性反应，而 KLF-6 缺乏会减弱巨噬细胞中的炎症[31]。HIF-1α 是促进肝细胞癌发展的关键因子，西格列汀可以抑制 HIF-1α 的激活，因此西格列汀在肝癌治疗中具有潜在作用，在单药治疗或辅助治疗糖尿病甚至正常血糖的肝细胞癌患者中可能有一定的前景[32]。NF-κB 是一种转录因子，参与细胞凋亡、病毒复制、肿瘤发生、炎症和各种自身免疫反应，典型的 NF-κB 通路可以被促炎因子、TLRs 和淋巴细胞受体激活，其激活被认为是应激反应的一部分[33]。西格列汀是一种有效的 DPP4 抑制剂，在糖尿病患者中表现出多方面的抗炎作用，主要通过影响 NF-κB 信号通路来减轻炎症[34]。链脲霉素可以诱导小鼠肝脏组织 DPP-4 表达和活性升高，并出现炎症和慢性肝细胞损伤，西格列汀特异性抑制小鼠肝组织 DPP-4 活性，降低小鼠肝组织中 TNF-α 和 Lps 诱导的细胞 ROS 水平，减少 NF-κB 信号通路蛋白表达及细胞凋亡，NF-κB 调控的几个下游基因，如趋化因子配体 10（C-X-C Motif Chemokine Ligand 10，Cxcl10）、趋化因子配体 2（C-C motif chemokine ligand 2，Ccl2）和 TNF-α，与炎症过程密切相关，西格列汀治疗后 Cxcl10、Ccl2、TNF-α 水平明显下降[35]。一项关于西格列汀对于人类牙龈成纤维细胞的炎症反应影响的研究发现，高浓度西格列汀可显著抑制细胞增殖，抑制 lps 诱导的 NF-κB 信号通路激活，其降低 IL-6、IL-8、CCL2 表达水平呈浓度依赖性[36]。另一项动物试验发现，西格列汀可以降低癫痫海马和 lps 激活的小胶质细胞中的促炎因子（iNOS、IL-1β 和 IL-6）和炎症标志物（CD68），DPP-4 可能是癫痫研究的一个有吸引力的方向，也是癫痫的潜在治疗靶点[37]。动物研究结果显示，母体接受西格列汀治疗可使子代小鼠肠道炎症标志物 IL-6、IL-1b、TNF-α 水平降低，但对子代抗炎细胞因子白介素 -10（interleukin 10，IL-10）的水平无影响[38]。DPP-4 抑制剂不仅在 2 型糖尿病中具有抗炎作用，HE 等[39]发现长期抑制 DPP-4 在 1 型糖尿病中同样具有抗炎作用，可能是通过抑制 CD_4^+T 细胞向胰岛浸润，下调血清中 L-1β 和 IL-12 的水平来实现的。通过上述研究，可以明确西格列汀具有一定的抗炎作用，其可以降低 IL-6、IL-18、TNF-α、IL-1β 等炎症因子水平。西格列汀抗炎机制包括抑制 NLRP3 炎性小体活性，抑制 TLR4/NF-κB 通路蛋白的表达，调节 KLF6 逆转高糖诱导的炎症。由此可见，西格列汀不仅是一种有效的降糖药物，其抗炎作用使其在炎症性疾病中具有一定的应用前景。目前关于西格列汀抗炎作用的研究多为动物实验，结果多提示西格列汀可以降低炎性标志物的表达，在 COVID-19 患者中的研究同样也证实了其抗炎作用，但在糖尿病患者中进行的 REASON 试验结果显示，西格列汀并不会影响炎症标志物，如超敏 C 反应蛋白、IL-6、白细胞的水平[40]。那么，DPP-4 抑制剂在人体中是否具有抗炎作用？其是否仅在患有炎性疾病的患者中起到抗炎作用？尚需更多的研究以证实。

3 西格列汀的抗氧化机制

ROS 是高活性自由基，包括超氧化物、过氧化氢、羟基自由基和过氧亚硝酸盐，其会破坏脱氧核糖核酸（deoxyribo nucleic acid，DNA）、核糖核苷（ribonucleic acid，RNA）和细胞蛋白质，导致细胞功能障碍和死亡[25]。ROS 参与各种信号级联反应和应激反应，在生理情况下，ROS 的细胞毒性由多种线粒体、细胞质和过氧化物

酶体抗氧化系统控制，包括超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、过氧化物还毒素、硫氧还蛋白、谷胱甘肽和含硫醇蛋白[41]。一旦ROS水平超过机体的缓冲能力，就会激活一系列适应性反应，引起炎症反应和细胞损伤，进一步导致线粒体功能障碍和细胞死亡[42]。OS参数主要包括丙二醛（malondialdehyde，MDA）、SOD和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-PX），MDA是过氧化因子，而SOD和GSH-PX是抗氧化因子。在糖尿病患者中进行的一项研究发现，西格列汀治疗可以使糖尿病患者MDA、炎症因子TNF-α、IL-6、IL-18降低，SOD和GSH-PX升高[43]。在糖尿病视网膜病变的动物实验中发现，局部使用西格列汀可减少NF-κB易位和IL-1β的产生，降低活性氮和ROS在小鼠视网膜中引起的RNA/DNA氧化损伤，证明DPP-4抑制剂具有抗氧化特性[44]。3-硝基酪氨酸（3-nitrotyrosine，3-NT）是一种氧化应激生物标志物，是由活性过氧亚硝酸盐分子对蛋白质结合和游离酪氨酸残基的硝化作用形成的，其与衰老和其他许多病理状况相关[45]。缺血再灌注损伤均可导致ROS、活性氮的生成增加，3-NT水平升高，在肝脏缺血再灌注损伤动物模型中发现，西格列汀干预可以使3-NT表达降低2.5倍[46]。核因子红细胞系2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，NrF2）是一种通过表达参与氧化应激反应和药物解毒的基因来调节细胞防御毒性和氧化损伤的转录因子，NrF2活性升高或降低与许多代谢或炎症相关疾病有关，其抗氧化途径包括谷胱甘肽（glutathione，GSH）的产生、利用和再生的酶[47]。急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）是一种炎症性疾病，可能会发展为全身性炎症、器官衰竭及死亡，OS和炎症通路的激活参与了AP的发病机制。在AP动物模型中观察到OS产物MDA升高，GSH降低，西格列汀治疗通过降低MDA，增加GSH，显著改善了AP预后[48]。在小鼠模型中，AP可以显著增加DPP-4活性，导致IL-1β、IL-6水平升高，而西格列汀产生剂量依赖性的DPP-4活性抑制作用，可诱导AP小鼠Nrf2的表达，抑制NF-κB信号通路，通过抑制氧化应激和炎症反应来减少急性胰腺炎相关的肠道损伤，Nrf2/NF-κB通路可能在西格列汀的保护作用中发挥作用[49]。在一项AP-肺损伤动物模型的研究中发现，西格列汀可以通过激活Nrf2信号通路和促进Nrf2核易位，减轻肺组织损伤，抑制ROS的产生[50]。上述研究均表明西格列汀通过抗氧化应激可以改善AP导致的机体损伤，提示其在AP的治疗中具有一定的价值。在糖尿病肾病动物模型研究中发现，西格列汀可以诱导Nrf2激活，改善高血糖诱导的OS，逆转ROS的生成，因此其在糖尿病肾病中可作为一种抗氧化剂使用[51]。白消安是一种抗癌药物，用于治疗白血病、淋巴瘤等，其对肺和睾丸组织可产生严重的不良反应，引起肺及睾丸组织中MDA水平升高，GSH水平降低。西格列汀治疗可以通过降低MDA，增加GSH，从而恢复组织的氧化/抗氧化失衡，使其可能成为治疗白消安导致的肺及睾丸疾病的药物[52]。

4 小结与展望

综上所述，西格列汀是一种有效的DPP-4抑制剂，在糖尿病动物模型及糖尿病患者中均表现出多方面的抗炎、抗氧化应激作用。西格列汀主要通过影响巨噬细胞极化、NF-κB等信号通路来减轻炎症，还可以通过抑制NLRP3炎性小体和TLR4从而抑制炎症因子释放。在抗氧化应激方面，西格列汀可通过激活Nrf2通路，抑制NF-κB通路，抑制OS，减少MDA的生成。基于西格列汀的抗炎、抗氧化作用，其不仅可应用于糖尿病患者，在炎症性疾病（如：AP、牙龈炎、肠道炎性疾病、COVID-19）、过敏性疾病（如：过敏性鼻炎）、心力衰竭、癫痫、肝癌等疾病的治疗中具有一定的应用前景。

作者贡献：竺晶、谢骥负责文章的构思，查阅文献，论文撰写；胡晓霞负责论文修订、文章的质量控制及审校、对稿件整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] KHAN M A B，HASHIM M J，KING J K，et al. Epidemiology of type 2 diabetes - global burden of disease and forecasted trends[J]. J Epidemiol Glob Health，2020，10（1）：107-111. DOI：10.2991/jegh.k.191028.001.

[2] SALAZAR-GARCÍA M，CORONA J C. The use of natural compounds as a strategy to counteract oxidative stress in animal models of diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci，2021，22（13）：7009. DOI：10.3390/ijms22137009.

[3] YARIBEYGI H，SATHYAPALAN T，ATKIN S L，et al. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus[J]. Oxid Med Cell Longev，2020，2020：8609213. DOI：10.1155/2020/8609213.

[4] HALIM M，HALIM A. The effects of inflammation，aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus（type 2 diabetes）[J]. Diabetes Metab Syndr，2019，13（2）：1165-1172. DOI：10.1016/j.dsx.2019.01.040.

[5] ANURADHA R，SARASWATI M，KUMAR K G，et al. Apoptosis of beta cells in diabetes mellitus[J]. DNA Cell Biol，2014，33（11）：743-748. DOI：10.1089/dna.2014.2352.

[6] XU Y，TANG G Y，ZHANG C，et al. Gallic acid and diabetes mellitus：its association with oxidative stress[J]. Molecules，2021，26（23）：7115. DOI：10.3390/molecules26237115.

[7] WRONKA M，KRZEMIŃSKA J，MŁYNARSKA E，et al. The influence of lifestyle and treatment on oxidative stress and inflammation in diabetes[J]. Int J Mol Sci，2022，23（24）：

15743. DOI：10.3390/ijms232415743.

[8] JAYABAL D，JAYANTHI S，THIRUMALAISAMY R，et al. Molecular insights of anti-diabetic compounds and its hyaluronic acid conjugates against aldose reductase enzyme through molecular modeling and simulations study-a novel treatment option for inflammatory diabetes [J]. J Mol Model，2023，29（8）：238. DOI：10.1007/s00894-023-05616-2.

[9] 中华医学会内分泌学分会神经与内分泌学组. 基层医疗机构二肽基肽酶4抑制剂临床应用常见问题专家指导建议[J]. 中国糖尿病杂志，2022，30（2）：81-85. DOI：10.3969/j.issn.1006-6187.2022.02.001.

[10] ÚJHELYI J，ÚJHELYI Z，SZALAI A，et al. Analgesic and anti-inflammatory effectiveness of sitagliptin and vildagliptin in mice [J]. Regul Pept，2014，194-195：23-29. DOI：10.1016/j.regpep.2014.09.006.

[11] ALOMAIR B M，AL-KURAISHY H M，AL-BUHADILY A K，et al. Is sitagliptin effective for SARS-CoV-2 infection：false or true prophecy? [J]. Inflammopharmacology，2022，30（6）：2411-2415. DOI：10.1007/s10787-022-01078-9.

[12] WAUMANS Y，BAERTS L，KEHOE K，et al. The dipeptidyl peptidase family，prolyl oligopeptidase，and prolyl carboxypeptidase in the immune system and inflammatory disease，including atherosclerosis [J]. Front Immunol，2015，6：387. DOI：10.3389/fimmu.2015.00387.

[13] DE ALMEIDA SALLES T，ZOGBI C，DE LIMA T M，et al. The contributions of dipeptidyl peptidase IV to inflammation in heart failure [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol，2016，310（11）：H1760-H1772. DOI：10.1152/ajpheart.00735.2015.

[14] RAO X Q，ZHAO S，BRAUNSTEIN Z，et al. Oxidized LDL upregulates macrophage DPP4 expression via TLR4/TRIF/CD36 pathways [J]. EBioMedicine，2019，41：50-61. DOI：10.1016/j.ebiom.2019.01.065.

[15] DRUCKER D，EASLEY C，KIRKPATRICK P. Sitagliptin [J]. Nat Rev Drug Discov，2007，6（2）：109-110. DOI：10.1038/nrd2245.

[16] LI H，MENG Y，HE S W，et al. Macrophages，chronic inflammation，and insulin resistance [J]. Cells，2022，11（19）：3001. DOI：10.3390/cells11193001.

[17] CHEN Y N，HU M R，WANG L，et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. Eur J Pharmacol，2020，877：173090. DOI：10.1016/j.ejphar.2020.173090.

[18] DRARENI K，GAUTIER J F，VENTECLEF N，et al. Transcriptional control of macrophage polarisation in type 2 diabetes [J]. Semin Immunopathol，2019，41（4）：515-529. DOI：10.1007/s00281-019-00748-1.

[19] TANG W L，DU M Q，ZHANG S，et al. Sitagliptin attenuates Porphyromonas gingivalis virulence and inflammatory response in macrophage on titanium [J]. Arch Oral Biol，2023，149：105659. DOI：10.1016/j.archoralbio.2023.105659.

[20] MIKHAEL E M，ONG S C，SHEIKH GHADZI S M. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of COVID-19 [J]. J Pharm Pract，2023，36（4）：980-987. DOI：10.1177/08971900221102119.

[21] AL-KURAISHY H M，AL-GAREEB A I，QUSTY N，et al. Impact of sitagliptin on non-diabetic covid-19 patients [J]. Curr Mol Pharmacol，2022，15（4）：683-692. DOI：10.2174/1874467214666210902115650.

[22] KELLEY N，JELTEMA D，DUAN Y H，et al. The NLRP3 inflammasome：an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. Int J Mol Sci，2019，20（13）：3328. DOI：10.3390/ijms20133328.

[23] 甯春，杨荣礼，杨雪，等. 达格列净联合西格列汀对老年糖尿病肾脏疾病患者肾功能及外周血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎性小体影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志，2023，31（6）：418-423. DOI：10.3969/j.issn.1006-6187.2023.06.004.

[24] ZHANG Y S，LIANG X J，BAO X F，et al. Toll-like receptor 4（TLR4）inhibitors：current research and prospective [J]. Eur J Med Chem，2022，235：114291. DOI：10.1016/j.ejmech.2022.114291.

[25] ROFAEIL R R，AHMED S M，BAHAA H A，et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor：Sitagliptin down-regulated toll-like receptor 4 signaling pathway to reduce uterine injury in rats [J]. Iran J Basic Med Sci，2022，25（11）：1396-1401. DOI：10.22038/IJBMS.2022.64552.14202.

[26] ALLAM M M，IBRAHIM R M，EL GAZZAR W B，et al. Dipeptedyl peptidase-4（DPP-4）inhibitor downregulates HMGB1/TLR4/NF-κB signaling pathway in a diabetic rat model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Arch Physiol Biochem，2024，130（1）：87-95. DOI：10.1080/13813455.2021.1975758.

[27] REN Y F，YE Y J，XUAN F L，et al. The effect of sitagliptin combined with rosiglitazone on autophagy and inflammation in polycystic ovary syndrome by regulating PI3K/AKT/mTOR and TLR4/NF-κB pathway [J]. Reprod Biol，2023，23（2）：100763. DOI：10.1016/j.repbio.2023.100763.

[28] HEMATYAR J，RASHIDI H，ZAKERKISH M，et al. Effect of sitagliptin Versus glibenclamide on glycemic markers，lipid profile inflammatory and oxidative stress factors in type 2 diabetes patients：a double-blinded randomized controlled trial [J]. Maedica，2022，17（4）：762-770. DOI：10.26574/maedica.2022.17.4.762.

[29] SUN X Y，XU Y，ZHOU J H. DPP4 inhibitor sitagliptin reduces inflammatory responses and mast cell activation in allergic rhinitis [J]. Pharmacology，2023，108（2）：166-175. DOI：10.1159/000528634.

[30] XU L，SHAO F M. Sitagliptin protects renal glomerular endothelial cells against high glucose-induced dysfunction and injury [J]. Bioengineered，2022，13（1）：655-666. DOI：10.1080/21655979.2021.2012550.

[31] KIM G D，NG H P，CHAN E R，et al. Kruppel-like factor 6 promotes macrophage inflammatory and hypoxia response [J]. FASEB J，2020，34（2）：3209-3223. DOI：10.1096/fj.201902221R.

[32] ABD EL-FATTAH E E，SABER S，YOUSSEF M E，et al. AKT-AMPKα-mTOR-dependent HIF-1α activation is a new therapeutic target for cancer treatment：a novel approach to

repositioning the antidiabetic drug sitagliptin for the management of hepatocellular carcinoma [J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 720173. DOI: 10.3389/fphar.2021.720173.

[33] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF-κB: At the borders of autoimmunity and inflammation [J]. Front Immunol, 2021, 12: 716469. DOI: 10.3389/fimmu.2021.716469.

[34] MOZAFARI N, AZADI S, MEHDI-ALAMDARLOU S, et al. Inflammation: a bridge between diabetes and COVID-19, and possible management with sitagliptin [J]. Med Hypotheses, 2020, 143: 110111. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110111.

[35] WANG X, KE J, ZHU Y J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor sitagliptin alleviates liver inflammation of diabetic mice by acting as a ROS scavenger and inhibiting the NFκB pathway [J]. Cell Death Discov, 2021, 7 (1): 236. DOI: 10.1038/s41420-021-00625-7.

[36] LIU X, KANG W Y, SHANG L L, et al. Sitagliptin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human gingival fibroblasts by blocking nuclear factor-κB signaling pathway [J]. West China J Stomatol, 2021, 39 (2): 153-163. DOI: 10.7518/hxkq.2021.02.005.

[37] ZHENG Z C, LIANG P Y, HOU B H, et al. The effect of dipeptidyl peptidase IV on disease-associated microglia phenotypic transformation in epilepsy[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 112. DOI: 10.1186/s12974-021-02133-y.

[38] ZHANG Q, XIAO X H, ZHENG J, et al. Maternal sitagliptin treatment attenuates offspring glucose metabolism and intestinal proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-α expression in male rats [J]. PeerJ, 2020, 8: e10310. DOI: 10.7717/peerj.10310.

[39] HE X R, LI W G, XIE Y L, et al. Long-term inhibition of dipeptidyl-peptidase 4 reduces islet infiltration and downregulates IL-1β and IL-12 in NOD mice [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106945. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106945.

[40] TERAGAWA H, MORIMOTO T, FUJII Y, et al. Effect of anagliptin versus sitagliptin on inflammatory markers: sub-analysis from the REASON trial [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 4993-5001. DOI: 10.2147/DMSO.S282968.

[41] GALLUZZI L, KEPP O, TROJEL-HANSEN C, et al. Mitochondrial control of cellular life, stress, and death [J]. Circ Res, 2012, 111 (9): 1198-1207. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268946.

[42] JAESCHKE H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26 (Suppl 1): 173-179. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06592.x.

[43] ZHAO X Q, HUANG P, YUAN J. Influence of glimepiride plus sitagliptin on treatment outcome, blood glucose, and oxidative stress in diabetic patients [J]. Am J Transl Res, 2022, 14 (10): 7459-7466.

[44] RAMOS H, BOGDANOV P, HUERTA J, et al. Antioxidant effects of DPP-4 inhibitors in early stages of experimental diabetic retinopathy [J]. Antioxidants, 2022, 11 (7): 1418. DOI: 10.3390/antiox11071418.

[45] BANDOOKWALA M, SENGUPTA P. 3-Nitrotyrosine: a versatile oxidative stress biomarker for major neurodegenerative diseases [J]. Int J Neurosci, 2020, 130 (10): 1047-1062. DOI: 10.1080/00207454.2020.1713776.

[46] TROCHA M, FLESZAR M G, FORTUNA P, et al. Sitagliptin modulates oxidative, nitrative and halogenative stress and inflammatory response in rat model of hepatic ischemia-reperfusion [J]. Antioxidants, 2021, 10 (8): 1168. DOI: 10.3390/antiox10081168.

[47] HE F, RU X L, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (13): 4777. DOI: 10.3390/ijms21134777.

[48] ELTAHIR H M, ELBADAWY H M, ALMIKHLAFI M A, et al. Sitagliptin ameliorates L-arginine-induced acute pancreatitis via modulating inflammatory cytokines expression and combating oxidative stress [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1389670. DOI: 10.3389/fphar.2024.1389670.

[49] ZHOU X, WANG W M, WANG C, et al. DPP4 inhibitor attenuates severe acute pancreatitis-associated intestinal inflammation via Nrf2 signaling [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 6181754. DOI: 10.1155/2019/6181754.

[50] KONG L M, DENG J, ZHOU X, et al. Sitagliptin activates the p62-Keap1-Nrf2 signalling pathway to alleviate oxidative stress and excessive autophagy in severe acute pancreatitis-related acute lung injury [J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (10): 928. DOI: 10.1038/s41419-021-04227-0.

[51] CIVANTOS E, BOSCH E, RAMIREZ E, et al. Sitagliptin ameliorates oxidative stress in experimental diabetic nephropathy by diminishing the miR-200a/Keap-1/Nrf2 antioxidant pathway [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2017, 10: 207-222. DOI: 10.2147/DMSO.S132537.

[52] ALI E A, TAYEL S G, ABBAS M A. Sitagliptin ameliorates busulfan-induced pulmonary and testicular injury in rats through antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic, and antiapoptotic effects [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 9794. DOI: 10.1038/s41598-023-36829-3.

（收稿日期：2024-04-10；修回日期：2024-08-15）

（本文编辑：赵跃翠）